FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 80

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, René, Yves DEROUT

Né le 6 septembre 1927, Le Croisic (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 23 février 1965

ETUDE

DES DYSPLASIES DE LA MUQUEUSE LARYNGÉE ET DE LEURS RAPPORTS AVEC LES CANCERS

Etude histologique - Etude statistique
Etude expérimentale

Président : DELARUE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, René, Yves DEROUT

Né le 6 septembre 1927, Le Croisic (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 23 février 1965

ETUDE

DES DYSPLASIES DE LA MUQUEUSE LARYNGÉE ET DE LEURS RAPPORTS AVEC LES CANCERS

Etude histologique - Etude statistique
Etude expérimentale

Président : DELARUE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; *- Cochin :* Brouet (G.) ; *- Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; *- Lariboisière :* Sèze (S. de) ; *- Pitié :* Dreyfus (G.) ; *- Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; *- Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie . . . . . Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); A[illegible]SON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFO[illegible]CADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H[illegible]MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A[illegible]MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J[illegible]RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P[illegible]

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J[illegible]GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURE[illegible](D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B[illegible]

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COUR[illegible]GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G[illegible]PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C[illegible]*pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISR[illegible](L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch[illegible]

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DU[illegible](D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEB[illegible](J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P[illegible]CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl[illegible]FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P[illegible]LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A[illegible]QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.)

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R[illegible]

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. c*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE N[illegible](G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F[illegible]Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser[illegible]tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'[illegible]n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. DELARUE

Professeur de la Chaire d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur DE BRUX

Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique à l'Hôpital Boucicaut
Professeur Agrégé

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. LEROUX-ROBERT

Chef du Service O.R.L. à l'Hôpital Boucicaut

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux

Avec mes remerciements.

A Monsieur le Docteur F. ZAJDELA

Directeur de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Avec mes remerciements.

A Mademoiselle le Docteur M. ANCLA

Chargée de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Avec mes respectueuses amitiés.

A L. P.

Merci.

Introduction

Ce travail s'est donné pour but de préciser la notion courante selon laquelle certaines tumeurs bénignes du larynx, en particulier les lésions kératosiques, sont des lésions précancéreuses sans que des preuves formelles aient été apportées pour confirmer cette assertion.

Il est fondé sur :

a) L'étude histologique de nombreuses lésions laryngées.

b) L'étude statistique de ces lésions suivant le sexe, l'âge et la localisation, ainsi que leur évolution ultérieure.

c) La comparaison de cette étude avec celles d'autres auteurs, aussi bien en ce qui concerne le larynx que le col utérin où des phénomènes comparables sont fréquents à partir d'une muqueuse homologue.

d) La discussion avec les résultats expérimentaux de certains auteurs et d'expériences personnelles en cours.

CHAPITRE I

I. — MATERIEL ET METHODES

Six cent cinquante lésions laryngées ont été étudiées de 1954 à 1959 : ce qui laisse un délai de surveillance ultérieure minimum de cinq ans et maximum de dix ans en ce qui concerne l'évolution des lésions bénignes.

Ces lésions se répartissent ainsi :

— Tumeurs bénignes	91	
— Cancers « in situ »	7	
— Microcarcinomes	14	
— Cancers	547	dont 542 épidermoïdes et 5 cylindriques (soit un peu moins de 1 %)

Les colorations utilisées ont été :

— Hématéine - éosine - safran - P.A.S. et Feulgen quand il était nécessaire.

II. — CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE UTILISEE

1) Lésions bénignes ou dysplasies régulières :

Elles sont définies comme la conséquence de deux mécanismes successifs :

— multiplication cellulaire à partir des couches basales, avec hyperacanthose ;

— surdifférenciation à partir des couches moyennes et superficielles avec kératinisation.

De ce fait, plusieurs aspects cliniques peuvent être rencontrés :

a) Les pachydermies blanches et les leucoplasies suivant la prédominance de la surdifférenciation.

b) Les papillomes suivant la prédominance du processus de multiplication.

Ces deux types de lésions ayant en commun le même caractère histologique : *la kératose ;* leur parenté étroite s'extériorise dans les formes de transition :

c) Les pachydermies papillomateuses.

2) Cancers « in situ » :

Ayant pour caractère l'intégrité de la basale accompagnée d'altérations nucléo-cytoplasmiques et architecturales particulières ; à la densité des couches germinatives s'ajoutent une stratification irrégulière des cellules, des ponts intercellulaires peu visibles et des phénomènes de dyskératose à tous les niveaux. Les altérations nucléaires sont caractéristiques :

— hyperchromatisme ;
— monstruosités nucléaires ;
— nombreuses mitoses anormales.

3) Microcarcinomes :

Nous avons groupé un certain nombre de lésions ressemblant aux cancers « in situ », mais où les anomalies nucléo-cytoplasmatiques et architecturales sont plus étendues et où l'on note surtout des effondrements plus ou moins marqués de la membrane basale. Ce sont des « microcarcinomes » : formes de passage entre le cancer « in situ » et le cancer envahissant ; soit qu'il s'agisse d'un carcinome « in situ » en voie d'invasion, soit de la zone marginale d'un cancer envahissant.

4) Cancers :

Les cancers envahissants sont dans leur presque totalité des carcinomes épidermoïdes, dans l'ensemble moyennement différenciés et moyennement matures. Nous avons vu que cette collection comporte néanmoins cinq carcinomes cylindriques.

CHAPITRE II

I. — REPARTITION SUIVANT LE SEXE

Le sexe masculin présente beaucoup plus souvent des lésions laryngées que le sexe féminin et cette prédominance s'exprime dans le tableau suivant :

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Hommes	79	522
Femmes	12	25
Fréquences relatives	0,131	0,045

La valeur du rapport :

$$t = \frac{(q^1 - q^2)}{Sd} \text{ égale } \mathbf{3,3}$$

et la différence des fréquences est statistiquement significative dans les deux groupes (avec un coefficient de sécurité supérieur à 99 %, $t > 2$).

N.B. :

$$t = \frac{q^1 - q^2}{Sd} \qquad \frac{q^1 - q^2}{\sqrt{Qe\,(1 - Qe)\left(\frac{1}{n^1} + \frac{1}{n^2}\right)}}$$

où $(q^1 - q^2) = 0,086$

$$Qe = \frac{a^1 + a^2}{n^1 + n^2} = \frac{12 + 25}{91 + 547} = 0,058$$

S^2d (variance) $= 0,00065563$

$\sqrt{\ }$ $S^2d = Sd$ (erreur standard) $= \mathbf{0,02560}$

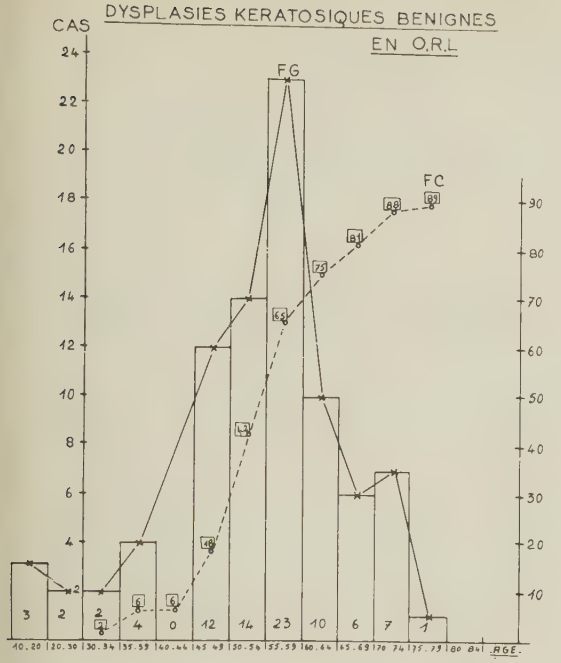


TABLEAU I

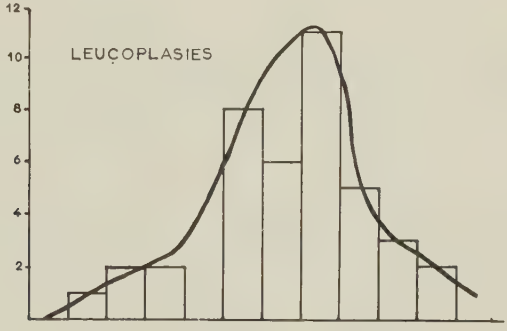
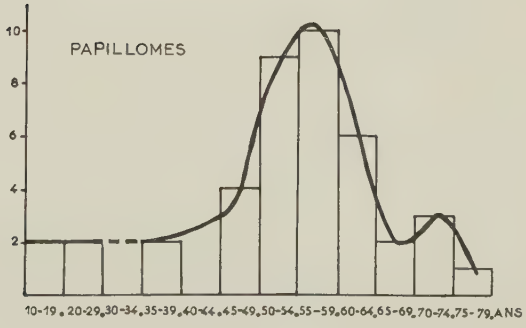


TABLEAU II



II. — REPARTITION SUIVANT L'AGE

1) Dysplasies régulières :

La moyenne d'âge des dysplasies régulières est de 55,5 ans pour l'ensemble. La courbe des fréquences groupées montre un maximum très net entre 55 et 59 ans, tranche d'âge où se situe à peu près le point d'inflexion de la courbe des fréquences cumulées (ce point d'inflexion est en réalité légèrement décalé vers la gauche du graphique du fait de la non symétrie de la courbe des fréquences groupées) (*Tableau I*).

Si nous étudions la répartition suivant l'âge de ces lésions bénignes par rapport au type histologique, nous voyons que pachydermies et leucoplasies d'une part, papillomes d'autre part, se situent sur des courbes à peu près superposables avec des moyennes d'âge peu différentes :

a) Pachydermies et leucoplasies :
— 54,6 de moyenne (pour 39 cas d'âge connu).

b) Papillomes :
— 56,8 de moyenne (pour 36 cas d'âge connu).

La différence des moyennes n'a pas de signification statistique : le groupement identique suivant l'âge de ces deux types de lésions confirme leur étroite parenté histologique ; d'ailleurs, on peut également remarquer que le nombre de cas dans chaque groupe est pratiquement le même :

— Pachydermies et leucoplasies	42
— Papillomes	45
— Pachydermies papillomateuses	4
	91

2) Cancers « in situ » :

L'âge moyen des cancers « in situ » est de 60,3 ans pour 7 cas d'âge connu ; ils se répartissent ainsi :

	Cas	*Moyenne d'âge*
Hommes	6	64,1 ans
Femmes	1	37 ans

La courbe représentée ici reflète la somme de trois études :
— Miller et Fischer (1953);
— Kleinsasser (1958);
— de Brux (1963);
ce qui permet alors de tracer une courbe analogue à celle des tumeurs bénignes.

Etude de chaque cas :

• CAS N° 1 : *Sou... Gustave,* soixante-sept ans (n° 5.353)

Localisation :

Bourgeonnement de la paroi postérieure du pharynx.

Histologie :

Epithélium régulièrement hyperplasique avec, par endroits, une légère couche de parakératose superficielle, nombreuses et profondes digitations s'enfonçant dans un chorion œdémateux avec capillaires congestifs et très nombreux plasmocytes en nappes.

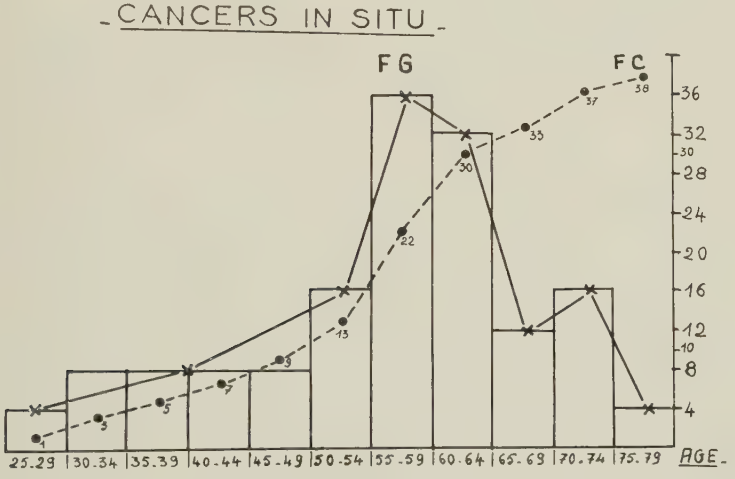


TABLEAU III

La membrane est partout intacte.

Les noyaux des couches basales sont très irréguliers, avec nucléoles proéminents, les mitoses sont nombreuses, souvent atypiques et on les trouve jusque dans les couches moyennes.

L'architecture est bouleversée dans son ensemble.

La différenciation cellulaire est normale avec ponts inter-cellulaires bien nets, mais la maturation cytoplasmique est retardée dans les couches superficielles, alors que les noyaux restent longtemps volumineux (il faut noter que certaines cellules subissent cependant une maturation cytoplasmique éosinophile précoce avec dégénérescence nucléaire).

• CAS N° 2 : *Cre... Jules,* soixante-sept ans (n° 7.355)

Localisation :

Versant externe du repli ary-épiglottique.

Histologie :

L'un des fragments est recouvert par un épithélium malpighien avec leucoplasie de surface. A l'une des extrémités, cette dysplasie régulière se modifie considérablement et, bien que l'architecture soit en gros respectée, les éléments cellulaires y sont très anormaux avec noyaux irréguliers et nombreuses mitoses plus ou moins atypiques. Un autre fragment montre des lésions identiques et on note, en outre, des digitations profondes dans un chorion œdémateux et infiltré de cellules inflammatoires.

Il s'agit d'un cancer « in situ » différencié et mature. Trois mois plus tard, l'examen du ganglion cervical moyen droit montre un envahissement par un néo épidermoïde moyennement différencié.

• CAS N° 3 : *Fer... Robert,* cinquante-deux ans (n° 8.312)

Localisation :

Corde vocale droite.

Histologie :

En un endroit de la préparation, on note une hyperplasie parfois papillomateuse avec kératose de surface. Dans les couches basales, l'hyperactivité est accentuée avec noyaux hyperchromatiques, irréguliers et nombreuses mitoses parfois atypiques, la différenciation cellulaire est presque normale. Une autre région montre une hyperactivité basale encore plus nette avec de très nombreuses anomalies nucléaires et mitoses, alors que la stratification et la différenciation cellulaire sont seulement ébauchées. Le chorion sous-jacent est œdémateux avec nombreux plasmocytes.

• CAS N° 4 : *Tre... Pierre,* soixante-cinq ans (n° 13.128)

Localisation :

Bourgeon de la paroi postérieure du pharynx.

Histologie :

Presque partout l'épithélium est normal avec une discrète couche de parakératose superficielle ; en une région, on remarque un bouleversement architectural

intense dont tous les éléments sont de type basal indifférencié. Les monstruosités nucléaires abondent avec nombreuses mitoses anormales à tous les niveaux.

Il s'agit d'un cancer « in situ » indifférencié et immature.

• CAS N° 5 : *Nig... Robert,* soixante-douze ans (n° 13.216)

Localisation :

Corde vocale droite.

Histologie :

L'épithélium est tantôt hypoplasique, tantôt hyperplasique avec, par endroits, une légère couche de leucoplasie. Presque partout l'architecture est respectée, sauf en un endroit à limites nettes où on note une augmentation des couches basales avec nombreuses anomalies nucléaires et des mitoses atypiques. Certaines cellules de cette zone montrent une maturation cytoplasmique éosinophile précoce avec persistance de gros noyaux irréguliers. Malgré la maturation cellulaire presque normale, il s'agit cependant d'un cancer « in situ » différencié et mature avec un chorion sous-jacent très œdémateux et infiltré de cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires.

Ce premier examen date de septembre 1957. Sept ans plus tard, le malade est revu pour une lésion au même endroit et la biopsie montre des lésions beaucoup plus étendues avec une hyperactivité des couches basales montrant des anomalies nucléaires très nombreuses avec mitoses monstrueuses, bouleversement architectural et une différenciation cellulaire peu marquée. En certains endroits, on note des effondrements de la basale et un envahissement en profondeur déjà marqué.

• CAS N° 6 : *Ser... Henri,* soixante-sept ans (n° 13.075)

Localisation :

Luette.

— *Luette :* hyperplasie des couches basales avec très nombreuses anomalies nucléaires et mitoses atypiques dans plusieurs petites zones bien limitées avec, cependant, une tendance à la maturation cornée. Il s'agit d'un *cancer « in situ » multicentrique* différencié et mature.

— *Base de la luette :* néo épidermoïde différencié profondément envahissant en certains endroits. Association d'un cancer « in situ » et d'un carcinome épidermoïde, tous les deux différenciés et matures.

• CAS N° 7 : *Gou... Jacqueline,* trente-sept ans (n° 16.764)

Localisation :

Tiers postérieur de l'épiglotte — cancer « in situ ».

Histologie :

Les couches basales montrent un bouleversement architectural avec des monstruosités nucléaires nombreuses et des mitoses anormales, en superficie une important couche de parakératose.

— Ventricule : néo épidermoïde envahissant moyennement différencié et peu mature.

En résumé, nous avons ainsi 7 cas de cancer « in situ » dont :

— 2 sont indifférenciés ;
— 3 moyennement différenciés ;
— 2 différenciés.

3) Microcarcinomes :

Les 14 cas examinés ont une moyenne d'âge de 58,1 ans.

4) Cancers envahissants :

La moyenne d'âge est également de 58,1 ans.

Le graphique représente :

a) La courbe des fréquences groupées, presque symétrique, montrant elle aussi un maximum très net dans la tranche d'âge 55-59 ans comme pour les dysplasies régulières.

b) La courbe des fréquences cumulées avec son point d'inflexion situé dans la même tranche d'âge.

c) La courbe des fréquences réelles obtenue en calculant le quotient du nombre de cancers envahissants par rapport au nombre d'hommes vivants par tranches d'âge à la même époque. Cette deuxième courbe représente mieux l'incidence du cancer par rapport à l'âge, elle est légèrement déplacée vers les âges plus élevés et il faudrait faire la même correction quant à la courbe des tumeurs bénignes.

III. — CONCLUSIONS

La différence des moyennes d'âge entre tumeurs bénignes et malignes n'est pas statistiquement significative : 58,1 — 55,5 = 2,6.

La valeur du rapport *t* est inférieure à 2.

Cette étude des tumeurs laryngées par rapport à l'âge montre donc que les deux phénomènes tumoraux s'extériorisent en même temps ; si l'on compare avec ce qui se passe au niveau du col où le délai entre cancer « in situ » et cancer envahissant est au minimum

de dix ans, il est difficile de conclure que les cancers dérivent des lésions kératosiques : il semble plus exact de dire que tumeurs bénignes et tumeurs malignes sont concomitantes, mais semblent indépendantes (à ce point de vue tout au moins).

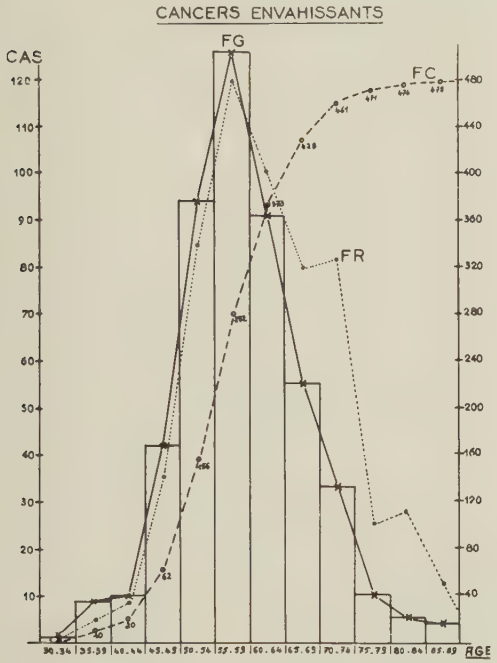


TABLEAU IV

REMARQUE :

Nous noterons une particularité se rattachant aux cancers « in situ » dont l'âge moyen de 60,3 (64,1 si l'on ne tient compte que des cas touchant l'homme) diffère paradoxalement en plus de celui des cancers envahissants. Bien que cette différence ne soit pas significative, elle peut être prise en considération pour faire au cancer « in situ » une place peut-être à part :

Si le cancer « in situ » doit être considéré comme un cancer « vrai », il est peu probable que tous les cancers envahissants doivent passer obligatoirement par ce stade intermédiaire qui représente peut-être une forme à évolution particulière où le potentiel d'envahissement est atténué. On peut à ce sujet remarquer le faible nombre de cas par rapport à celui des cancers : 7/547. Bien que les méthodes de

dépistage ne soient pas les mêmes non plus que les conditions cliniques au niveau du col utérin, la différence entre les nombres observés est là encore particulièrement importante. Ce fait est dû en partie à la nature propre du larynx où tous les phénomènes tumoraux s'extériorisent à peu près à la même époque en une « véritable explosion tumorale », indépendamment de la potentialité atténuée du cancer « in situ » ; cette dernière doit être décomposée en deux facteurs : d'une part, la capacité réduite d'invasion de l'épithélium cancérisé ; d'autre part, la réaction du tissu conjonctif sous-jacent.

CHAPITRE III

I. — EVOLUTION DES LESIONS BENIGNES

La kératose représente le caractère histologique commun des tumeurs laryngées bénignes : pachydermies blanches, leucoplasies et papillomes.

La surveillance ultérieure des papillomes de cette étude (surveillance étalée sur un minimum de cinq ans et un maximum de dix ans) nous a permis de constater :

— 45 papillomes, dont 6 avec activité des couches basales, sont restés bénins ;

— 2 papillomes se sont cancérisés ultérieurement ;

— 7 étaient des cancers papillomateux d'emblée.

Ce qui donne un pourcentage de cancérisation de *4,25 %*.

Les deux papillomes cancérisés ont évolué :

— Le premier en dix mois.

— Le deuxième en trois ans : dans ce dernier cas, la première biopsie (n° 15.065) a montré un papillome moyennement différencié avec une activité des couches basales en certains points ; la deuxième biopsie faite quelques mois plus tard (n° 15.198) montre un papillome dans l'ensemble plus différencié que lors de la première biopsie et l'on trouve, dans certaines régions, quelques éléments anormaux laissant soupçonner une dégénérescence possible. La troisième biopsie, faite trois ans plus tard (n° 23.119), montre un cancer envahissant gardant le type papillomateux.

On peut remarquer le faible pourcentage de cancérisation qui pèche d'ailleurs par excès dans la mesure où le premier cas était vraisemblablement un cancer papillomateux très différencié.

Les différentes études portant sur la cancérisation des papillomes montrent des pourcentages de cancérisation du même ordre.

	Nombre de cas	*% de cancérisation*
Holinger-Johnston-Anison	109	0
New Erich	194	1,5
Jackson-Jackson	205	3
Putney	501	5

Par contre, les études portant sur la kératose en général ne présentent pas le même caractère d'unanimité :

a) Mac Gavran, Bauer et Ogura (1960) :

Etude portant sur 87 cas de kératose laryngée avec un délai de surveillance ultérieure maximum de quinze ans :

— 3 cancers dans les trois mois ayant suivi la première biopsie (considérés par les auteurs comme déjà des cancers lors du premier examen);

— 3 cancers sur les 84 restants : dans des délais de neuf mois, six ans et huit ans ;

— les 81 autres cas restent bénins et la kératose persiste.

Soit un pourcentage de cancérisation de 3,5 %, et les auteurs font remarquer que la conception de la kératose laryngée comme lésion précancéreuse n'est pas confirmée.

b) Putney et O'Keefe (1953) :

Etude portant sur 125 cas de kératose laryngée se répartissant ainsi :

— 57 cancers ;

— 27 cancérisations ultérieures ;

— 41 cas restés bénins.

En ne prenant que les deux derniers groupes, le pourcentage de cancérisation, voisin de 40 %, est très élevé et en contradiction avec les pourcentages des autres auteurs. Ce deuxième groupe de 27 cancérisations ultérieures est intéressant à étudier en fonction de l'intervalle de temps :

— de 0 à 1 an	10 cas
— de 1 à 2 ans	6
— de 2 à 3 ans	3
— de 3 à 4 ans	2
— de 4 à 5 ans	2
— au-delà de 5 ans	4

Nous avons vu qu'une différence de moyenne d'âge de 2,6 entre les tumeurs bénignes et malignes du larynx n'est pas significative et il nous semble plus exact d'exclure au moins les 16 cas observés au cours des deux premières années.

Restent alors 11 cas de cancérisation ultérieure donnant un pourcentage de 20 % environ, ce qui demeure cependant très élevé.

EN RÉSUMÉ :

Sauf dans la dernière statistique étudiée, le pourcentage de cancérisation des papillomes et de la kératose en général est de l'ordre de 0 à 5 %, donc très faible, et la notion de kératose comme lésion précancéreuse, au sens statistique du terme, nous semble très sujette à caution.

Il nous paraît difficile d'établir une relation directe de cause à effet entre la kératose et le cancer : la première étant un phénomène de différenciation, alors que le deuxième débute essentiellement par un processus de multiplication cellulaire (multiplication et différenciation n'allant pas de pair ou s'excluant généralement, du moins dans les premières phases du développement). Les premières altérations morphologiques se font au niveau des couches basales, alors que la phase biologique du cancer est déjà accomplie et irréversible. ALTMAN, GINSBERG et STOUT, dans leur étude sur les cancers « in situ » du larynx, ainsi que MILLER et FISCHER, insistent sur un aspect particulier que l'on rencontre dans presque tous les cancers « in situ » : le cancer « in situ » touche essentiellement les couches profondes à son début et ceci montre que les changements néoplasiques partent de ces couches basales où la kératose superficielle ne peut jouer aucun rôle direct.

II. — LOCALISATION DES TUMEURS DU LARYNX

1) Tumeurs bénignes :

Le graphique représentant la répartition des tumeurs bénignes suivant leur localisation est en gros une droite montant de l'épiglotte aux cordes vocales en passant par les bandes ventriculaires pour descendre brusquement au-dessous de la glotte (*Tableau V*) :

— Epiglotte	3 cas	
— Bande ventriculaire	10 cas	
— Ventricule	7 cas	
— Corde vocale	29 cas	(+ 1 cas de leucoplasie à 24 ans)

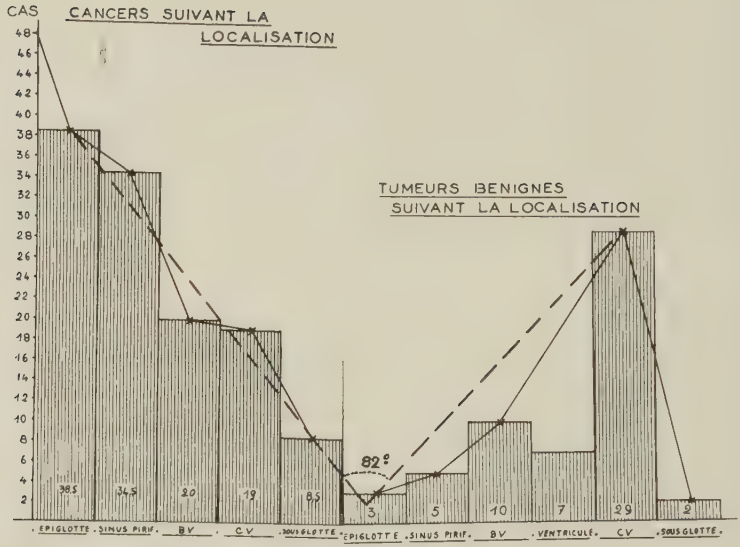
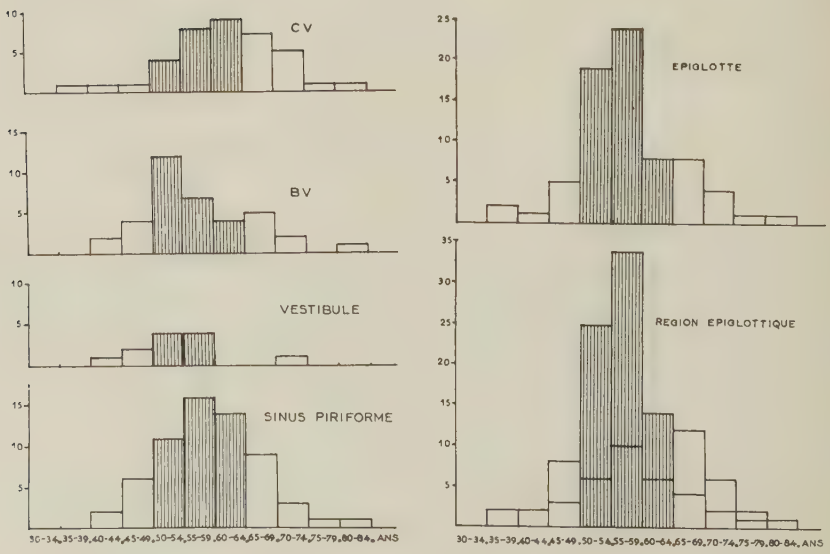


TABLEAU V

TABLEAU VI

Répartition des cancers par tranche d'âge suivant la localisation



2) Tumeurs malignes :

Le graphique représentant la répartition des tumeurs malignes est, au contraire, une droite dont le maximum est dans la région épiglottique pour descendre régulièrement jusqu'à la sous-glotte en passant par les bandes ventriculaires et les cordes vocales (*Tableau V*) :

— Epiglotte	77	(avec la région voisine : 113)
— Bande ventriculaire	40	
— Corde vocale	38	
— Sous-glotte	17	

Le *Tableau VI* suivant montre la répartition de ces cancers suivant la localisation en tenant compte de l'âge ; bien que les différences des moyennes d'âge ne soient pas significatives, on remarque que les cancers des bandes ventriculaires sont plus précoces (maximum dans la tranche 50-54 ans) que ceux des cordes vocales dont le maximum est situé dans la tranche des 60-64 ans et que ceux de l'épiglotte et de la région épiglottique (maximum de fréquence entre 55-59 ans).

3) S'il était vrai que les cancers dérivent de lésions kératosiques préexistantes, les graphiques représentant la répartition de ces tumeurs suivant leur localisation devraient être des droites grossièrement parallèles ; or, ces deux droites sont au contraire presque perpendiculaires et le cosinus de l'angle qu'elles forment est voisin de 0.

Il nous semble justifié d'assimiler ce cosinus au coefficient de corrélation *r* mesurant le degré d'association entre deux caractères dans une série d'observations (coefficient variant de + 1 à — 1 et où une valeur de 0 indique une indépendance complète).

Au niveau du larynx, le nombre des cancers est maximum dans les zones où le nombre des lésions bénignes kératosiques est minimum, et nous pouvons conclure que tumeurs bénignes et tumeurs malignes sont deux phénomènes indépendants, ce qui n'exclut pas la possibilité d'une cancérisation des tumeurs bénignes, mais ceci dans une faible proportion en rapport avec nos propres résultats.

III. — DISCUSSION

Le larynx, à l'état adulte, est constitué de deux types d'épithéliums : un épithélium épidermoïde et un épithélium cylindrique dérivant tous les deux d'un épithélium primitif unique qui se différencie ultérieurement par métaplasie physiologique.

Nous avons voulu comparer son évolution avec celle d'autres muqueuses homologues où des phénomènes comparables se produisent fréquemment, en particulier au niveau du col utérin, où joue également la métaplasie physiologique pré ou post-natale.

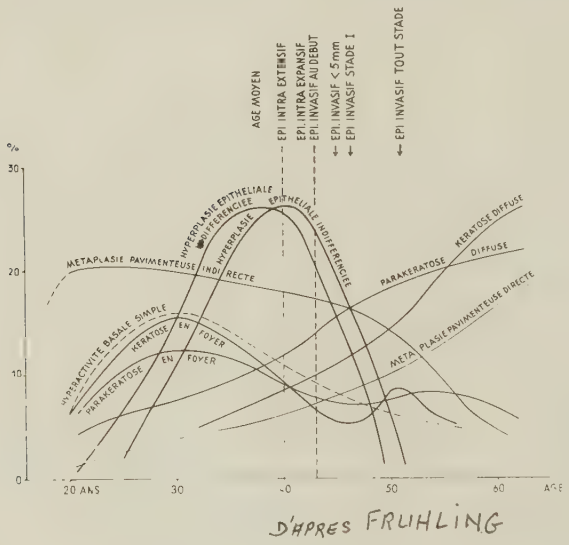
1) Col utérin :

Dans la fréquence d'apparition des lésions bénignes sur le col utérin, FRÜHLING distingue suivant l'âge trois groupe (*Tableau VII*) :

a) Vers trente-trois ans apparaissent parakératose et kératose en foyers ; métaplasie pavimenteuse indirecte.

b) Vers trente-huit ans : hyperplasie épithéliale différenciée et plus tardivement hyperplasie épithéliale indifférenciée.

c) Vers la ménopause : prédominent parakératose et kératose diffuses et métaplasie pavimenteuse directe.



D'APRES FRUHLING

TABLEAU VII

L'auteur en déduit la possibilité d'une lignée évolutive entre les groupes :

groupe a ⟶ groupe b ⟶ cancer in situ ⟶ cancer envahissant

avec une relation étroite entre le groupe des hyperplasies et le cancer « in situ ». La moyenne d'âge des cancers « in situ » et des hyperplasies indifférenciées est pratiquement la même et le processus de cancérisation à son début se développe au moment où l'hyperacti-

vité des couches basales est maximum, c'est-à-dire lorsque l'épithélium est en voie de prolifération active. Ainsi *la multiplication cellulaire intense sans phénomènes de différenciation serait l'état le plus favorable au développement d'un cancer.*

Au niveau du col, tous ces états évoluent sur une durée de trente ans, allant des lésions différenciées et matures aux lésions indifférenciées et immatures, pour aboutir soit aux lésions bénignes diffuses de la ménopause, soit aux cancers envahissants en passant par l'étape du cancer « in situ ».

2) Au niveau du larynx :

La fréquence d'apparition de toutes les tumeurs laryngées atteint un maximum à la même époque : lésions bénignes kératosiques (papillomes et pachydermies), cancers « in situ » et cancers envahissants.

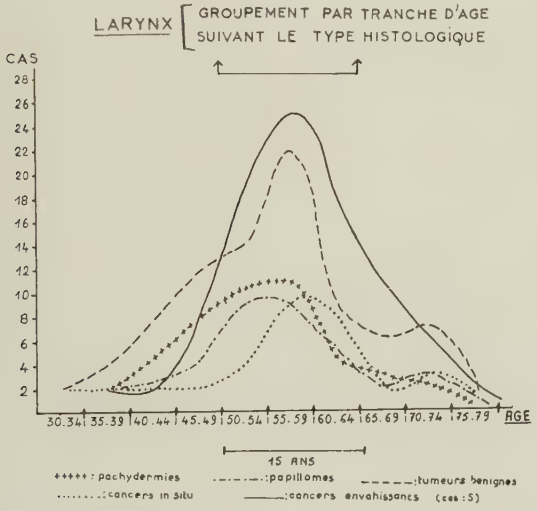


TABLEAU VIII

Le *Tableau VIII* traduit cette explosion tumorale par la superposition de toutes les courbes avec une acmé commune dans la tranche 55-59 ans, c'est-à-dire au moment de la baisse de l'activité sexuelle mâle, dit à tort andropause. Ce qui au niveau du col se déroule au « ralenti » se retrouve concentré sur le larynx dans un laps de temps assez court par l'accélération de tous les processus tumoraux. On comprend alors que la kératose, symptôme histologique commun à toutes ces lésions, ait pu être considérée comme l'élément précancé-

reux, alors qu'elle n'a aucun rôle dans leur genèse. Aussi, tant sur le col que sur le larynx, les étapes lésionnelles sont-elles les mêmes malgré le comportement en apparence opposé des deux muqueuses.

3) Facteur hormonal :

C'est ici que le facteur hormonal paraît intervenir et jouer un rôle déterminant.

En effet, différents travaux sur la différenciation chez les vertébrés mettent en évidence le rôle diamétralement opposé des hormones sexuelles. Il nous a paru nécessaire, pour la compréhension des faits, d'évoquer des notions de base.

a) Théorie des inducteurs corticaux et médullaires (Witschi)

La différenciation des gonies primordiales est indépendante de leur constitution génétique, elle est induite par le milieu phénotypique : les gonies logées dans la médulla se différencient en cellules mâles, celles logées dans le cortex se différencient en cellules femelles et les gonies extra-régionales (anormales par leur emplacement) restent indifférenciées.

— *La médulla* est un inducteur de différenciation mâle.

— *Le cortex* est un inducteur de différenciation femelle et le contact direct des gonies avec l'un des constituants est nécessaire à leur différenciation. Chaque être est ainsi fondamentalement bisexué, mais sa sexualisation ultérieure nécessite d'une part la suppression de l'une des deux possibilités par une inhibition et d'autre part la réalisation de l'autre par une activation : *il y a donc antagonisme cortico-médullaire.*

Normalement, le développement du cortex et de la médulla est contrôlé par la constitution héréditaire, et la prévalence de l'un ou de l'autre est déterminée par la relation quantitative entre les genèses mâles et femelles, selon l'équation suivante :

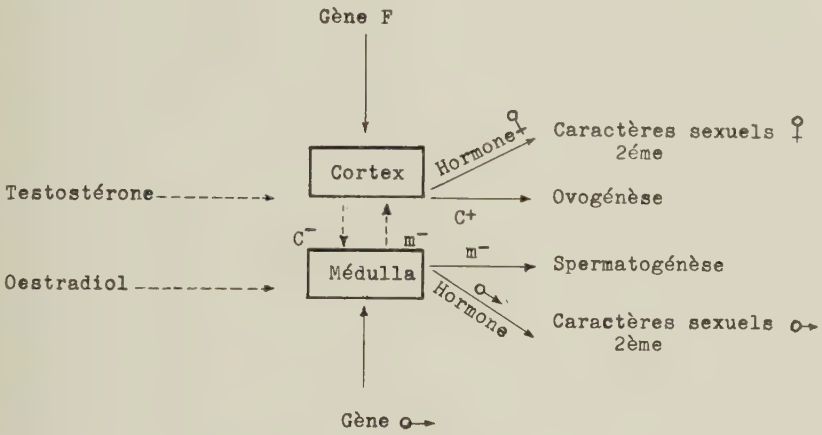
$$\Sigma\, ♂ > \Sigma\, ♀ = ♂$$
$$\Sigma\, ♀ > \Sigma\, ♂ = ♀$$

Cortex et médulla contrôlent le développement sexuel en produisant chacun trois sortes de substances :

— une substance « réalisatrice » évocatrice de contact, déterminant une induction directe et progressive ;

— une substance inhibitrice antagoniste à distance qui supprime l'inducteur opposé ;
— une hormone sexuelle génératrice des caractères sexuels secondaires.

Le schéma suivant exprime ces actions :



C^+ et m^+ : hormones embryonnaires réalisatrices
C^- et m^- : substances embryonnaires inhibitrices à distance
⟶ : effet réalisateur
- - - → : effet inhibiteur

b) Vera Dantchakoff, dans une suite de travaux classiques, démontre une succession de faits très importants :

Le rôle diamétralement opposé assigné aux facteurs hormonaux dans les classes supérieures des vertébrés.

α) Chez les mammifères, elle met en évidence par des expériences classiques *l'effet constructif* de la testostérone avec :

— action accrue sur l'embryon mâle ;

tandis que, chez la femelle, elle réveille des ébauches mâles qui donneront :

— un système de conduits génitaux ;

mais surtout cet auteur démontre *les effets désordonnés et nuisibles de la folliculine sur un jeune germe, quel que soit son sexe.*

β) Chez les oiseaux, les hormones agissent différemment. La folliculine possède :

— un effet constructif et une action accrue sur embryon femelle ;

— assure chez l'embryon mâle la construction d'un cortex + oviductes ;

— contrairement à ce qui se passe chez les mammifères, la testostérone possède un effet désordonné et nuisible sur l'embryon, quel que soit son sexe.

Ces effets hormonaux opposés sont en réalité liés à l'organisation chromosomique différente chez les mammifères et chez les oiseaux. Chez les mammifères, le sexe mâle est *hétérogamétique : xy,* tandis que chez les oiseaux, c'est le sexe femelle qui est *hétérogamétique xy.*

On peut conclure qu'à un stade précoce du développement embryonnaire, les hormones du sexe homogamétique sont nuisibles, ce n'est que plus tard qu'elles sont efficaces. En outre, la différenciation des organes sexuels du sexe homogamétique n'a pas besoin d'un facteur hormonal pour se développer (principe d'auto-suffisance ou auto-différenciation somatique). Les expériences de Jost, par castration embryonnaire de poulet, confirment le développement normal du sexe homogamétique.

De plus, les gonades embryonnaires du sexe hétérogamétique (testicules chez les mammifères) ont le pouvoir d'inhiber à distance les ébauches sexuelles du sexe homogamétique, assurant ainsi un gonochorisme tranché : chez les embryons castrés, les effets inhibiteurs font défaut et les conduits génitaux du sexe homogamétique se maintiennent dans les deux sexes.

Si nous nous sommes attardés si longtemps sur ce problème de différenciation sexuelle, c'est pour tenter de comprendre et d'interpréter les variations des statistiques dans les deux sexes.

Chez l'homme, le larynx est un récepteur hormonal (de caractère sexuel secondaire) : la diminution du taux de la testostérone le fragilise vis-à-vis des facteurs tumoraux.

Chez la femme, au contraire, l'imprégnation constante de folliculine (hormone homogamétique) explique l'étalement des lésions pendant la vie génitale active et l'on connaît l'aggravation des dysplasies du col sous l'influence de la grossesse ; ces dysplasies peuvent montrer alors des anomalies très suspectes de cancer, bien qu'elles régressent ultérieurement. L'épithélium cylindrique de l'endocol, qui donnera un cancer épidermoïde par l'intermédiaire de la métaplasie malpighienne, dérive directement du canal de Müller et, par suite, de l'épithélium cœlomique dont on sait l'extrême plasticité et sa spécificité femelle univalente (cortex à induction femelle par rapport à la médulla à induction mâle). L'action de la folliculine sur un épithélium d'origine cœlomique très plastique aboutit à la mise en évidence de

toutes les étapes allant des lésions bénignes régulières aux lésions cancéreuses, et permet alors de suivre la filiation entre tous les états intermédiaires. Dans le larynx, l'épithélium est stable et à réceptivité mâle dominante, son développement est favorisé, puis stabilisé par la testostérone (hormone hétérogamétique).

Lorsque cette « protection » puissante diminue, la superposition de toutes les lésions bénignes et malignes se manifeste avec un maximum commun de fréquence dans la tranche 55-59 ans.

N.B. — Dans le chapitre précédent, nous n'avons fait intervenir le rôle des hormones que sur l'épithélium ; or, l'action des hormones sexuelles est également spécifique sur la substance fondamentale du tissu conjonctif sous-jacent.

La réalité de l'action des hormones génitales est certaine et il faut retenir que cette action ne se fait que sur certains types de tissu conjonctif seulement par l'intermédiaire des mucopolysaccharides de la substance fondamentale (polymérisation et dépolymérisation par action de facteurs enzymatiques), la substance fondamentale est spécifiquement sensible à ces messagers chimiques hormonaux. Un des caractéristiques de ces glucoprotéines est leur diversité de composition :

— composition différente d'un individu à un autre : spécificité génétique ;

— composition d'un organe à un autre : spécificité d'organe.

Composition variable selon les conditions physiologiques : variations selon des influences endocriniennes, enzymatiques... Ainsi, les changements de la trame mésenchymateuse sont très variés et, par exemple, l'importance de la fixation du sulfate dans les mucopolysaccharides sulfatés diffère d'organe à organe, d'animal à animal et sous des influences hormonales diverses.

Au niveau du larynx, les variations de la trame mésenchymateuse sont aussi importantes : la chute de l'hormone mâle hétérogamétique, en la dépolymérisant, agit dans le même sens que sur l'épithélium, exactement comme la folliculine homogamétique sur le tissu conjonctif du col utérin.

Les expériences de Weiland sur la cancérisation du larynx des lapins mettent en évidence l'action conjuguée de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent : dans les premiers stades, les processus qui intéressent les deux tissus sont parallèles, ce n'est qu'ensuite que les processus divergent, entraînant une rupture de l'équilibre épithélium-trame mésenchymateuse avec destruction de la membrane basale, rendant alors possible l'envahissement et le développement devient purement épithélial.

Il est nécessaire de faire une place à part aux cancers « in situ » : en plus de la potentialité « atténuée » d'envahissement de l'épithélium, il faut sans doute aussi faire intervenir une réaction particulière du tissu conjonctif ; on peut penser qu'elle surajoute un décalage entre les processus intéressant les deux parties : par exemple, une dissociation de l'action hormonale et du processus de cancérisation propre.

4) Prédisposition tumorale :

Les auteurs allemands (en particulier ALBRECHT) *ont beaucoup insisté sur la notion de prédisposition tumorale dans la sphère O.R.L.*

La prédisposition à l'égard de certaines maladies paraît être souvent un phénomène plurifactoriel polymérique (hérédité dite de prédisposition). En outre, l'intervention additionnée de facteurs génotypiques et de facteurs ambiants (effet péristatique) est souvent nécessaire pour réaliser cette prédisposition. L'addition de ces deux facteurs étant nécessaire pour provoquer les lésions tumorales et, suivant la nature du facteur ambiant péristatique, nous aurons soit des lésions bénignes, soit des lésions malignes. Ces deux types de lésions de déterminisme différent, en ce qui concerne le facteur péristatique, ont en commun un facteur génotypique identique (le facteur hormonal lié au sexe) agissant au même moment, c'est ce qui explique que les moyennes d'âge soient presque égales.

L'étude statistique antérieure nous a montré que la différence de pourcentage entre hommes et femmes vis-à-vis des tumeurs laryngées est statistique significative ; que ce soit dans chaque groupe tumoral :

— 1 femme pour 7 hommes pour les tumeurs bénignes ;

— 1 femme pour 21 hommes pour les tumeurs malignes ;

ou entre les deux groupes où la variance = 0,00065563 et l'erreur standard = 0,02560.

Cette prédominance du sexe masculin par rapport aux tumeurs laryngées s'explique en grande partie par ce facteur hormonal lié au sexe, la constitution génotypique hétérogamétique XY de l'homme impliquant, en plus, une plus grande réceptivité au facteur spécifique péristatique cancérigène.

Des travaux pathologiques ont aussi mis en évidence le caractère héréditaire de certaines propriétés de la substance fondamentale dans lesquelles se trouvent impliquées des modifications des mucopolysaccharides. La constitution des mucopolysaccharides serait ainsi déterminée par certaines influences génétiques et les réactions conjonctives partiellement dépendantes de ce facteur génétique. La

prédisposition particulière de certaines espèces à l'égard de différents processus pathologiques trouve peut-être son explication au niveau même de la substance fondamentale.

5) Rôle des cellules sympathiques terminales :

Le rôle trophique du système sympathique paraît capital dans certaines organes, dans l'épiderme et les muqueuses épidermoïdes en particulier, et il est certain que les cellules sympathiques terminales peuvent influencer la kératinisation. La « sensible locale » est une région réceptrice complexe réagissant aux actions morphogènes hormonales : ces groupes de cellules sympathiques ont une sensibilité particulière spécifique à des substances chimiques définies (zones sensibles locales sympathiques correspondant aux sensibles locales tissulaires qu'elles innervent). Certaines avitaminoses agiraient également directement sur les ganglions sympathiques d'une manière spécifique identique à celle de certaines hormones.

Inversement, des substances chimiques diverses excitantes, telles que la nicotine, agissent sur les ganglions sympathiques d'une façon non spécifique, mais les lésions tissulaires provoquées par l'atteinte du sympathique sont spécifiques (phénomène de Reilly).

Que la substance chimique ait une action spécifique ou non, le rôle de la sensible locale est certainement important dans les processus tumoraux et il faut remarquer que la répétition de l'action d'une même substance sur un même ganglion sympathique ne touche pas toujours les mêmes groupes de cellules terminales ; d'où une variation du siège des lésions secondaires :

On peut rapprocher ce fait de la notion de « field cancerization » de Slaughter et de ses hypothèses sur l'origine multicentrique du cancer, ainsi que sur la localisation des récidives.

IV. — CONCLUSIONS

Cette étude histologique et statistique des lésions laryngées, la comparaison avec ce qui se passe au niveau du col où des phénomènes comparables se produisent au niveau d'une muqueuse homologue et la discussion ultérieure ont mis en évidence plusieurs faits importants :

1° La différence des moyennes d'âge entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes n'est pas statistiquement significative, alors qu'au niveau du col il y a un délai minimum de dix ans entre cancer « in situ » et cancer envahissant.

2° Le pourcentage de cancérisation des tumeurs bénignes est très faible (de l'ordre de 5 % au maximum) et ceci en accord avec la plupart des auteurs.

3° La distribution des tumeurs bénignes et malignes suivant leur localisation est inverse : c'est-à-dire que le maximum de fréquence des tumeurs malignes se produit dans les régions du larynx où la fréquence des lésions bénignes est minimum : avec un coefficient de corrélation voisin de 0 indiquant une indépendance complète entre les deux phénomènes.

4° Le rôle fondamental du facteur hormonal lié au sexe, dans le comportement particulier du larynx, aboutissant à une véritable explosion tumorale masquant ainsi la filiation réelle indiquée par FRÜHLING au niveau du col.

Ces faits nous permettent de conclure que la kératose n'est pas une lésion précancéreuse au sens statistique du terme. Au contraire, la véritable étape « précancéreuse » précédant le cancer « in situ » est une lésion indifférenciée et immature en voie de prolifération active et cliniquement muette. Cette étape représente la phase biologique précancéreuse sans critères morphologiques de malignité, que l'on retrouve au niveau de toutes les muqueuses épidermoïdes quel que soit leur siège.

Cette conclusion, en désaccord avec de nombreux auteurs, est confirmée indirectement par *les travaux de* WEILAND sur la cancérisation du larynx de lapin par l'action du benzopyrène.

Les larynx de lapins ont été badigeonnés 47 fois par du benzopyrène en l'espace de six mois, et le mécanisme spécifique de cette substance cancérigène conduit à des transformations parallèles de l'épithélium et du mésenchyme sous-jacent se produisant par phases :

1) Phénomènes de destruction liés à l'action toxique du benzopyrène.
2) Phase de régénération à partir des couches basales : reconstitution d'un nouvel épithélium comprenant d'abord des cellules identiques indifférenciées, puis au cours de l'évolution ultérieure, il se produit une esquisse de stratification (pour l'épithélium cylindrique, une métaplasie épidermoïde fait suite à la phase de destruction et l'on retrouve ensuite la même évolution).

3) Puis développement des tumeurs bénignes et malignes, ces phases se retrouvant au niveau du tissu conjonctif : lésion du tissu conjonctif réticulaire, puis régénération à partir des cellules mésenchymateuses embryonnaires pour conduire à un tissu fibreux pur qui se décompose ultérieurement par dégénérescence fibrinoïde ; ceci se voit aussi pour les fibres élastiques qui deviennent denses et nombreuses avant de dégénérer.
Les phénomènes sont ainsi parallèles dans les premières phases, alors que la prolifération épithéliale se continue d'une façon anarchique, la base conjonctive est détruite, l'équilibre est rompu et l'envahissement est alors possible.

Quoi qu'il en soit, le développement tumoral se fait essentiellement à partir d'un épithélium en voie de régénération intense et non différencié et c'est une condition nécessaire.

CHAPITRE IV

I. — ELEMENTS DE CARCINOGENESE

Le processus de cancérisation aboutissant dans la plus grande majorité des cas à un carcinome épidermoïde moyennement différencié et moyennement mature, on peut se demander s'il n'existe pas une lésion initiale morphologique commune, point de départ de la cancérisation ultérieure et qui serait la véritable lésion précancéreuse.

Dans le larynx adulte, nous trouvons deux types d'épithélium :

— Un épithélium épidermoïde sur la corde vocale, la bande ventriculaire, les faces laryngées et postérieures de l'épiglotte et sur la région inter-aryténoïdienne.

— Un épithélium cylindrique plus ou moins stratifié sur le reste du larynx et pouvant se transformer en épithélium épidermoïde par métaplasie provoquée.

1) Morphogénèse des cellules fertiles du larynx :

La différenciation de l'épithélium laryngé est un processus progressif et ordonné à partir de la vie embryonnaire, se produisant à des endroits et à des époques déterminés. L'épithélium embryonnaire originel unique est de type polyédrique dont une partie donnera un épithélium cylindrique et l'autre un épithélium épidermoïde, le passage entre ces deux types étant assez brusque.

— Cette différenciation se fait par métaplasie « physiologique » au cours du développement embryonnaire et pourrait être contrôlée par un mécanisme hormonal agissant par inhibition, selon Hopp (1955). A partir d'une cellule embryonnaire unique et indifférenciée, on arrive ainsi à deux types cellulaires différenciés adultes par le jeu des divisions homogènes et hétérogènes extériorisant les potentialités de la cellule souche pluri-potente.

— La division homogène aboutit à deux cellules filles identiques à la cellule mère et accroît ainsi le nombre de cellules correspondant au type de cette dernière.

— La division hétérogène aboutit à deux cellules filles différentes ; l'une reste identique à la cellule mère et assure la pérennité de la lignée, l'autre à potentialités et pouvoir de prolifération réduits, mais à capacité de différenciation augmentée : il en résulte deux catégories cellulaires. Les cellules où s'opèrent ces divisions sélectionnelles occupent, dans l'arbre généalogique, les nœuds d'où sortent deux rameaux divergents (ce sont les cellules nodales de Bard).

2) Rénovation tissulaire chez l'adulte :

Au cours de la vie adulte, les phénomènes de rénovation tissulaire se feront également par les mêmes mécanismes de métaplasie et de différenciation « provoquées » alors à partir de groupes cellulaires de réserve ou basaux subissant des actions locales, pour aboutir finalement au terme ultime de différenciation de la cellule originelle : la cellule cornée épidermique.

Que la différenciation soit physiologique et spontanée au cours de la morphogénèse embryonnaire, ou qu'elle soit provoquée au cours de la vie adulte, une prolifération cellulaire à partir de cellules fertiles génératrices est la condition nécessaire à tout développement ultérieur. Mais la fertilité qui est l'apanage de toutes les cellules embryonnaires, se localise chez l'adulte à certaines cellules indifférenciées présidant à toutes les rénovations tissulaires physiologiques ou pathologiques, ainsi qu'à l'éclosion et à la croissance des tumeurs.

3) Localisation des cellules fertiles :

Il est essentiel de connaître la localisation de ces cellules fertiles ; au niveau du larynx, elles sont représentées par :

— l'assise basale régénératrice de l'épithélium épidermoïde ;
— l'assise basale régénératrice de l'épithélium cylindrique ;
— les cellules de réserve : ces dernières ayant la double potentialité de la cellule embryonnaire polyédrique dont elles sont l'homologue adulte, alors que les cellules basales cylindriques et épidermoïdes n'ont plus qu'une potentialité.

Le *Tableau IX* schématise les types cellulaires trouvés dans le larynx et qui se répartissent suivant quatre niveaux différents reflétant l'ontogénèse laryngée :

1) Un stade embryonnaire à double potentialité où toutes les cellules souches sont fertiles.

2) Les cellules de réserve à double potentialité et grande fertilité.

3 et 3') Les cellules basales régénératrices épidermoïdes et cylindriques à potentialité unique et fertilité diminuée.

4 et 4') Les cellules adultes différenciées épidermoïdes et cylindriques à fertilité nulle.

Puis le terme ultime de l'évolution représenté en 5) par la cellule surdifférenciée kératosique stérile.

Les divisions homogènes font rester les cellules au même niveau en assurant l'augmentation des cellules du même type, alors que les divisions hétérogènes font passer d'un niveau au suivant dans le sens déterminé et irréversible de l'ontogénèse. Chaque passage entraînant une différenciation plus grande avec diminution concomitante de la fertilité et des potentialités.

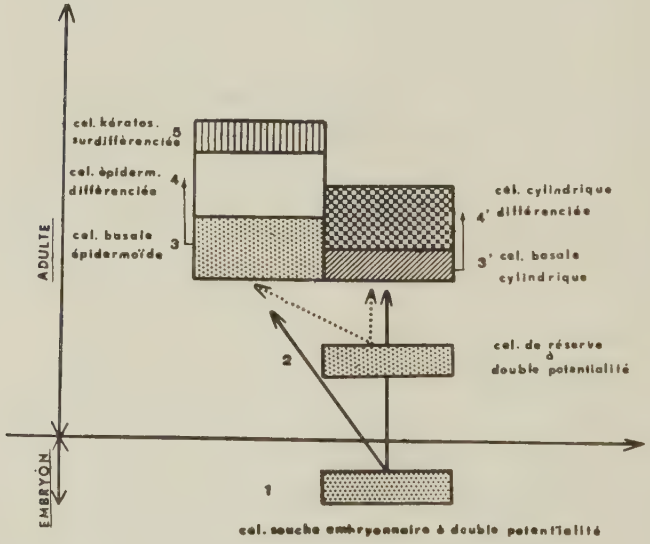


TABLEAU IX

En résumé, l'évolution de l'épithélium se fait de l'homogène indifférencié et fertile vers l'hétérogène différencié et stérile. Comme dans tout processus de morphogénèse, la différenciation morphologique est la résultante de deux mécanismes antagonistes : un pouvoir de prolifération monotone ou capacité d'entropie par les divisions homogènes

et un pouvoir de différenciation ou capacité de neg-entropie par les divisions hétérogènes. On passe ainsi d'un état de potentialisation maximum à un état de réalisation de ces potentialités, c'est-à-dire d'un état désordonné vers un état ordonné avec augmentation parallèle de « l'information du système ».

4) Prolifération tumorale à double potentialité :

En pratique, les éléments cellulaires fertiles des niveaux 2 et 3 ne sont pas facilement discernables les uns des autres, alors qu'ils représentent trois types différents ; une prolifération de ces éléments donne une population cellulaire indifférenciée apparemment homogène au point de vue morphologique, alors qu'elle est en réalité hétérogène quant aux potentialités de ses divers éléments.

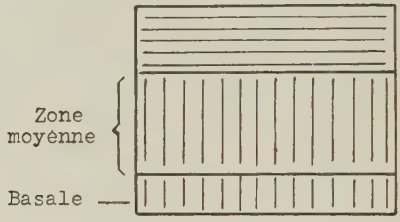
L'on conçoit facilement qu'une telle population immature puisse présenter des ébauches de différenciation et de maturation correspondant aux potentialités génotypiques différentes de ses cellules. On aboutit alors à une formation tumorale dense présentant en divers endroits des aspects morphologiques variables. Dans ce cas, il est impossible d'assigner un type différencié unique à cette population tumorale et l'on est en présence de tumeurs « doubles » épidermoïde et cylindrique impliquant une origine à partir de cellules souches.

Notre collection comporte deux cas de ces cancers doubles, l'un touchant la sous-glotte (n° 13.539) et l'autre l'ethmoïde (n° 8.284) : c'est-à-dire deux cas où l'épithélium de surface est cylindrique et où le point de départ de la tumeur est donc la cellule de réserve qui extériorise ses deux potentialités au cours de la carcinogénèse. On peut remarquer à ce sujet que la différenciation épidermoïde se fait en surface, alors que la différenciation cylindrique n'a lieu qu'en profondeur ; chaque potentialité génotypique nécessitant probablement l'existence de facteurs péristatiques locaux pour son expression phénotypique. Mais ceci n'est pas propre au larynx ; de nombreux auteurs ont déjà signalé des cas de carcinomes à double potentialité au niveau du col utérin ; et l'on sait la difficulté que les pathologistes ont pour classer avec précision les carcinomes dits souvent à tort épidermoïdes, tant sur le col utérin qu'au niveau du poumon : en effet, leur point de départ étant la cellule souche.

II. — LESIONS PRECANCEREUSES

1) Hyperplasie basale du larynx :

Dans une étude sur le cancer « in situ » du larynx, MILLER et FISCHER insistent sur la distinction à faire entre celui-ci et l'hyperplasie des couches basales. Dans cette dernière lésion, les cellules basales se retrouvent dans les couches moyennes où elles forment une zone homogène uniformément chromatique à polarité verticale. Cette zone a une limite supérieure brusque et est surmontée par des couches cellulaires, à orientation horizontale, épidermoïdes plus ou moins différenciées.



Bien que les cellules de cette région basale soient hyperplasiques et que l'on y trouve souvent des mitoses, l'absence d'anisonucléose et la régularité parfaite de l'architecture la différencient nettement du cancer « in situ ». Les auteurs pensent que cette hyperplasie basale représente une phase transitoire, antérieure au cancer « in situ », où la malignité biologique ne s'exprime pas encore morphologiquement. Cette lésion est la conséquence de la multiplication des cellules basales épidermoïdes encore indifférenciées par divisions homogènes successives : il y a ainsi augmentation anormale de l'entropie du système épithélial laryngé avec retard de la différenciation et de l'architecture dans l'espace et dans le temps.

2) Métaplasie indifférenciée et immature :

Les travaux de DE BRUX au niveau du col l'ont conduit à isoler également une lésions particulière : l'épithélium métaplasique actif indifférencié et immature caractérisé par son origine, la cellule de réserve, et par sa structure, imbrication de cellules allongées dans le sens vertical, à limites assez bien définies, accolées les unes aux autres. Les noyaux sont volumineux, oblongs, à membrane nucléaire régulière et chromatine dense répartie également dans chaque noyau.

On y rencontre des mitoses toutes normales et, ce qui attire essentiellement l'attention, c'est la densité nucléaire et le monomorphisme de cet épithélium.

L'auteur distingue une forme hyperactive qui présente un grand intérêt par son extraordinaire parenté avec le cancer « in situ ». Elle a les mêmes caractères précédents, mais la multiplication et le tassement sont tels et la chromatine est si dense que les éléments ont réellement les caractères des cellules souches indifférenciées.

3) Les deux lésions précédentes : l'hyperplasie basale laryngée de Miller et Fischer, et l'épithélium actif indifférencié de de Brux au niveau du col sont homologues de l'hyperplasie indifférenciée de Frühling. Au niveau des deux muqueuses, des mécanismes identiques aboutissent à une prolifération cellulaire qui représente le stade le plus proche du cancer « in situ » et est donc le véritable stade précancéreux.

III. — CARCINOGENESE EXPERIMENTALE

Donc les processus de morphogénèse du larynx embryonnaire, de rénovation tissulaire du larynx adulte, aussi bien que dans les processus de prolifération tumorale, nous trouvons au départ un mécanisme commun de multiplication cellulaire indifférenciée à partir de cellules fertiles souches uni ou bipotentes (cellules basales et cellules de réserve). Ce phénomène très général reproduit en fait les premiers stades de l'ontogénèse laryngée se situant à des « niveaux énergétiques » primitifs.

Dans la carcinogénèse expérimentale obtenue par les substances chimiques, en particulier par les hydrocarbures cancérigènes, les phénomènes observés doivent être dissociés en deux phases :

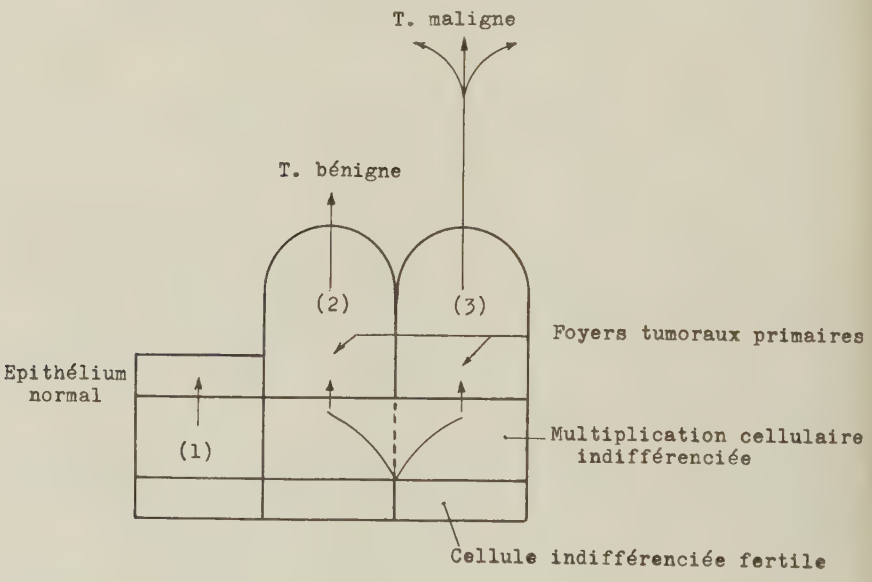
— une phase d'initiation spécifique de la cancérisation ;
— une phase d'activation non spécifique provoquée par un facteur co-carcinogène de réalisation.

Ces facteurs co-carcinogènes non spécifiques produisent à eux seuls, par des applications continues, une régénération intense du tissu traité. Ce n'est que l'adjonction du facteur cancérigène spécifique qui fera évoluer ultérieurement cette lésion vers une formation tumorale maligne.

Dans tous les cas, nous avons alors un tronc commun initial dont l'évolution ultérieure se fera suivant des voies divergentes. La réalisation de l'initiation évolue avec un certain temps de latence au

cours de laquelle le développement n'est pas encore discernable morphologiquement.

Les expériences de GRAFFI ont mis particulièrement en évidence cette divergence ultérieure : en prolongeant le temps d'action du cancérogène par une plus large répartition des doses élémentaires dans le temps, le nombre de cancers augmente pour un dose donnée par rapport au nombre de tumeurs bénignes. C'est qu'il existe des différences qualitatives entre les ébauches tumorales primitives ; les unes donnant naissance aux tumeurs bénignes et les autres, qualitativement plus modifiées, à des tumeurs malignes. Les ébauches tumorales primitives à tendance maligne ont une possibilité de développement spontané plus forte que les bénignes. Les formations



malignes ne dérivent donc pas des tumeurs bénignes mais elles ont une phase initiale morphologiquement identique.

Ceci confirme les conclusions de notre étude statistique indiquant que les lésions bénignes kératosiques ne sont pas des lésions précancéreuses.

Le schéma suivant essaie de montrer la divergence des évolutions ultérieures à partir d'une lésion initiale commune représentée par la phase de multiplication cellulaire indifférenciée.

Le développement ultérieur se faisant suivant trois voies divergentes sans relations entre elles :

1) Rénovation tissulaire aboutissant à la reconstitution d'un épithélium normal.

2) La multiplication et la différenciation sont qualitativement normales mais quantitativement exagérées et aboutissant alors à une formation tumorale bénigne où l'équilibre entre les divers constituants est conservé.

3) La multiplication et la différenciation sont qualitativement altérées, plus ou moins profondément et finissent par aboutir à une prolifération maligne anarchique n'obéissant plus aux lois de l'homéostasie.

IV. — CONCLUSION

La morphogénèse des cellules fertiles du larynx aux stades embryonnaire et adulte nous a montré qu'une prolifération cellulaire indifférenciée est la condition initiale nécessaire à tout développement ultérieur. Nous avons retrouvé les mêmes mécanismes dans l'étude des lésions histologiques précancéreuses au niveau du larynx ainsi qu'au niveau du col où l'on trouve une muqueuse homologue.

La cancérogénèse expérimentale confirme ces faits et met en évidence le développement ultérieur divergent de foyers primitifs à aspect morphologique identique alors que leurs potentialités évolutives sont différentes et irréversibles.

Le mécanisme fondamental de ces divers processus semble être la division hétérogène faisant passer les cellules à des niveaux énergétiques différents. Nous terminerons ce chapitre en faisant remarquer que ce type de division cellulaire aboutit à deux cellules filles qui, différentes dans leurs potentialités, le sont aussi quant à leur sensibilité vis-à-vis des facteurs toxiques. Il existe donc des sensibilités différentielles entre cellules de niveaux différents et nous savons les sensibilités variables des cancers aux agents radio-thérapiques suivant le degré plus ou moins grand de leur différenciation.

CHAPITRE V

I. — EXPERIMENTATION

1) Etat actuel :

Cancérisation du larynx du lapin par badigeonnages successifs au méthyl cholanthrène :

1) L'obtention de tumeurs nécessite des applications continues, pendant plusieurs semaines, d'une substance cancérigène spécifique. La fréquence d'apparition de ces tumeurs s'accroît et le temps de latence diminue par addition d'un facteur co-cancérigène non spécifique accélérant la phase de réalisation par un processus intensifié de prolifération régénératrice. Si l'une des substances co-cancérigènes la plus utilisée est l'huile de croton, la fragilité de la muqueuse laryngée nous interdit son emploi pendant une durée d'expérimentation prolongée. Nous avons pensé préférable d'employer une substance mouillante : le Tween 80, non saturé ; en plus de son effet de surface assurant une répartition homogène du méthyl cholanthrène, ce produit possède un effet co-cancérigène appréciable. SETALA pense que l'activité superficielle caractéritique de cette substance est responsable de son action réalisatrice par régénération intense du tissu traité.

Solution utilisée :

— Méthyl-cholanthrène à 0,25 % dans de l'huile de paraffine purifiée.
— Tween 80 à 5 % dans le même solvant.

2) Tous les travaux de cancérisation par substances chimiques spécifiques ont montré l'irréversibilité de l'action de ces agents : les badigeonnages successifs additionnant leurs effets quels que soient les intervalles de temps entre les applications.

On doit admettre que les ébauches initiales obtenues, potentiellement tumorales, persistent sous une forme latente.

Fréquence de badigeonnages et technique utilisée :

— une application par semaine ;

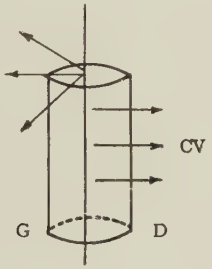
— injection de un quart de cm^3 de solution à chaque instillation.

3) Au cours de cette étude, nous avons vu l'importance du facteur hormonal lié au sexe dans la fréquence d'apparition du cancer laryngé. Pour étudier l'influence de ce facteur dans le déroulement du processus de cancérisation, nous avons réuni les animaux d'expériences en deux groupes :

— Lapins adultes jeunes normaux : 19

— Lapins adultes jeunes castrés : 19

tous les animaux recevant le même traitement ; on sacrifie un animal de chaque groupe toutes les semaines pendant dix semaines puis toutes les deux semaines pour les derniers animaux.



Prélèvements effectués sur chaque lapin :

— moitié gauche du larynx : coupes longitudinales ;

— moitié droite du larynx : coupes transversales.

Colorations utilisées :

— Hématéine - Eosine - Safran ;

— Réticuline ;

— Orcéine.

N.B. : On prélève également sur la moitié droite du larynx, au niveau de la corde vocale, un fragment pour l'étude en microscopie électronique.

2) Plan de recherche :

Le but, peut-être ambitieux, que nous nous sommes assigné est une tentative de localisation de la substance cancérigène au niveau de la cellule.

Notre essai a comme point de départ divers travaux antérieurs dont la connaissance est nécessaire pour la compréhension de notre plan de travail.

1) Les études de Graffi et Bielka en microscopie de fluorescence ont montré que les substances cancérigènes du type hydro-carbure (en particulier le benzopyrène) *se localisent uniquement dans le cytoplasme alors que le noyau demeure absolument intact.* Cette localisation se fait au niveau des organites intra-cytoplasmiques essentiels : les mitochondries, les microsomes et l'ergastoplasme, c'est-à-dire dans les structures formées par des complexes lipo-nucléo-protéiniques.

Comme hypothèse de travail, on peut admettre que, dans les premières phases du mécanisme, la cancérisation cellulaire est produite par des modes qualitativement différents et à des niveaux d'intégration différents dans la chaîne des réactions, mais que les ultimes chaînons sont communs et aboutissent à la malignité. *La spécificité du processus malin est ainsi davantage conditionnée par le système réactionnel cellulaire ;* ce qui signifie qu'à l'intérieur de la cellule le point d'attaque des agents cancérigènes pourrait être topographiquement différent. touchant soit les mitochondries, soit les microsomes, soit le noyau. Ainsi, la base de la cancérisation devrait être recherchée dans certains degrés d'altération structurale de la cellule, plus particulièrement au niveau de certains de ses composants suivant le cancérigène en cause.

Ce système réactionnel cellulaire contrôle la multiplication et la synthèse des protéines spécifiques, lui-même sous la dépendance de certains facteurs d'activation ou d'inhibition, telles que les hormones, assurant l'homéostasie. L'aptitude à provoquer la malignité étant liée à la capacité de détruire ce système à quelque niveau que ce soit.

Cette hypothèse a l'avantage de se fonder sur l'atteinte d'une structure qui empêche le déroulement normal des informations nucléiques sans qu'on soit amené à faire intervenir des mécanismes spécifiques tels que ceux avancés dans les diverses théories sur la cancérisation. Par contre, elle implique la possibilité de mutations cytoplasmiques à partir d'organites spécifiques.

Toutes les caractéristiques de la cellule tumorale sont démontrées aussi bien par la mutation cytoplasmique que par la mutation des gènes chyromosomiques, il en est de même pour l'irréversibilité et l'effet de sommation des agents cancérigènes. La mutation d'unités génétiques cytoplasmiques se fait obligatoirement par étapes successives (schéma de Correns pour la mutation des plastides) avec séries discontinues de clônes cellulaires de plus en plus modifiés, cette évolution s'adaptant mieux aux étapes successives aboutissant à la tumeur maligne.

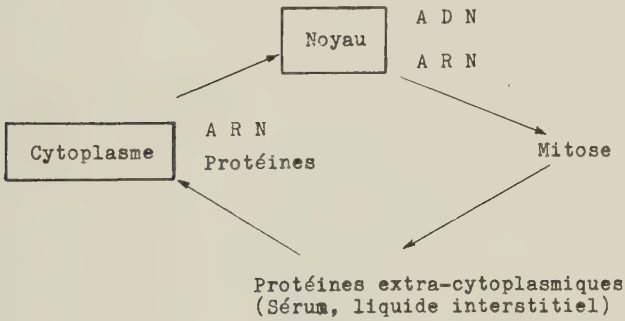
2) L'étude de l'influence des fonctions du cytoplasme sur le noyau conduit GLINOS à expliquer la croissance cellulaire en termes d'interactions structurales et fonctionnelles au sein d'une triade de macro-molécules : A.D.N. - A.R.N. - Protéines. Ces dernières années, le concept suivant lequel le résultat finfial d'une activité influence cette activité elle-même (théorie générale des systèmes de contrôle) trouve de nombreux exemples dans les systèmes biologiques et exprime d'une manière plus générale la notion déjà ancienne d'homéostasie. Les caractéristiques homéostasiques de la croissance rendent impossible l'idée d'une relation à sens unique entre noyau et cytoplasme ; si les fonctions cytoplasmiques sont sous le contrôle nucléaire, le cytoplasme réagit à son tour et doit influencer le noyau. Il y a ainsi un système de contrôle en « feed back » complet entre A.D.N. - A.R.N. et Protéines, ainsi après hépatectomie partielle chez le rat, GLINOS observe les phénomènes suivants :

— D'abord une augmentation de l'incorporation des précurseurs marqués dans les protéines et l'A.R.N. cytoplasmiques qui débute 6 heures après le début de l'expérience.

— L'activation de la synthèse de l'A.R.N. apparaît après 12 heures.

— L'activation de la synthèse de l'A.D.N. apparaît après 18 heures.

— La division cellulaire commence à la 24e heure.



Cette réponse est suscitée par *la diminution d'un facteur inhibiteur de la croissance* présent à l'état normal dans le sérum et le liquide interstitiel et synthétisé dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Le contrôle homéostasique de la croissance du foie est ainsi réalisé

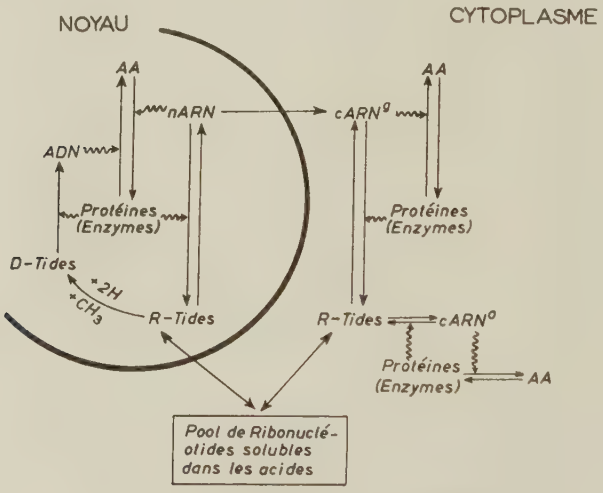
par l'intégration d'une série d'interactions nucléo-cytoplasmiques rétrogrades dans un système cyclique.

3) Des données biochimiques ont mis en évidence de telles interactions nucléo-cytoplasmiques au niveau moléculaire et le moyen le plus simple pour les exprimer est de dire que la synthèse des constituants nucléiques du noyau et du cytoplasme dépend du même pool de précurseurs :

Adémine - Guanine - Cytosine

précurseurs communs de l'A.D.N. et de l'A.R.N.

Les croissances nucléaires et cytoplasmiques sont compétitives, cette compétition s'exprimant en termes moléculaires par prélèvement à partir du pool commun suivant le système réactionnel rétrograde nucléo-cytoplasmique proposé par Potter (cf. *Schéma X*).



(D'après Potter, 1957, modifiée.)

TABLEAU X

4) L'étude ultra microscopique des cancers expérimentaux par Moelbert, Hill et Buechner montre des images très suggestives dans les stades prémonitoires de l'hépatome provoqué par la diéthylnitrosamine.

Au cours de la première phase, on remarque la vacuolisation du réticulum et de l'ergastoplasme qui se dépouille de ses granulations ribonucléiques.

Pendant la deuxième phase, le réticulum endoplasmique reste vésiculeux alors que l'ergastoplasme récupère peu à peu sa morphologie. Ensuite, ergastoplasme et mitochondries deviennent plus nombreuses et les cellules représentent, à ce stade, les éléments des nodules cancéreux. Il faut remarquer que pendant les deux premières phases le noyau ne présente que de minimes modifications, ce n'est qu'ensuite que l'accroissement de son volume devient le témoin d'une polyploïdie.

Les stades successifs montrent ainsi une destruction initiale des structures spécifiques suivie d'une synthèse réactionnelle exacervée d'acide ribonucléique. Les structures restant dénaturées, l'A.D.N. nucléaire s'accroît par absence de frein A.R.N.-cytoplasmique et la cancérisation se manifeste par une polyploïdie et des mitoses accélérées anarchiques.

5) *Conclusions :* Les expériences de Glinos sur la croissance et la régénération ont montré des phénomènes d'activation ou d'inhibition du système cyclique d'interactions nucléo-cytoplasmiques. Les expériences de Moelbert sur la cancérisation provoquée, mettent en évidence des phénomènes de *destruction* des structures spécifiques cytoplasmiques de ce système réactionnel et, par suite, une rupture irréversible, par étapes successives, rendant impossible le transfert informationnel (destruction au niveau cytoplasmique dans le cas de cette substance chimique cancérigène).

Ces deux séries de phénomènes, qualitativement différents, permettent une interprétation des deux phases du processus de cancérisation :

1° La phase spécifique d'initiation est provoquée par la destruction progressive des structures spécifiques cellulaires.

2° La phase de réalisation met en évidence, d'une façon accélérée par activation, ces altérations cancérigènes.

Les facteurs cancérigènes spécifiques (agissant par destruction) et les facteurs co-cancérigènes non spécifiques (agissant par activation) touchent un système cellulaire commun : le système réactionnel cyclique nucléo-cytoplasmique. Chaque agent cancérigène frappant l'un des trois niveaux différents de ce système : A.D.N. - A.R.N. - Protéines spécifiques représentés morphologiquement par les organites nucléaires et cytoplasmiques capables de mutation.

Dans le but de contrôler ces phénomènes et ainsi de confirmer ou d'infirmer ces notions, nous nous proposons dans les mois à venir d'entreprendre :

a) Une étude au microscope de fluorescence de la localisation du benzopyrène après badigeonnage de la muqueuse laryngée.

b) Localisation plus précise du point d'attaque du benzopyrène en autoradiographie par emploi d'isotope marqué au tritium.

c) Etude au microscope électronique des altérations cellulaires au cours de la cancérisation du larynx par le méthyl cholanthrène.

Conclusions

I. — La première partie de ce travail, consacrée à l'étude histologique et statistique de 650 lésions laryngées bénignes et malignes, met en relief plusieurs faits importants :

a) La différence des moyennes d'âge entre tumeurs bénignes et malignes n'est pas statistiquement signifificative.

b) Le pourcentage de cancérisation des tumeurs bénignes est très faible, de l'ordre de 5 % ; en accord avec la plupart des auteurs.

c) La distribution des tumeurs bénignes et malignes suivant leur localisation est inverse, avec un coefficient de corrélation voisin de 0.

ceci nous permet de conclure que LA KÉRATOSE N'EST PAS UNE LÉSION PRÉCANCÉREUSE AU SENS STATISTIQUE DU TERME.

La répartition des lésions en fonction du sexe montre l'importance particulière du facteur hormonal lié au sexe dans le comportement du larynx vis-à-vis des facteurs tumoraux aboutissant à une véritable explosion tumorale dans la tranche d'âge comprise entre 55-59 ans. Explosion masquant la filiation réelle telle qu'on la retrouve au niveau du col où des phénomènes semblables se rencontrent à partir d'une muqueuse homologue. Cette filiation va des lésions indifférenciées aux cancers envahissants en passant par le cancer *in situ*.

La véritable lésion précancéreuse, c'est-à-dire la lésion qui précède immédiatement le cancer sans y aboutir obligatoirement, est représentée par une prolifération active indifférenciée et immature, cliniquement muette : phase biologique précancéreuse sans critères morphologiques de malignité ; ceci au niveau de toutes les muqueuses épidermoïdes quel que soit leur siège.

II. — La deuxième partie de ce travail est consacrée à l'étude du développement normal et tumoral du larynx.

Dans les processus de morphogénèse embryonnaire du larynx, de rénovation tissulaire chez l'adulte, aussi bien que dans les mécanismes de prolifération tumorale, nous trouvons un point de départ commun : une multiplication cellulaire indifférenciée à partir de cellules fertiles (cellules basales et cellules de réserve). De ce tronc initial commun, trois évolutions sont possibles :

a) Une rénovation tissulaire normale.

b) La formation de tumeurs bénignes.

c) Le développement anarchique de tumeurs malignes.

La carcinogénèse expérimentale met en évidence ce développement tumoral divergent à partir de foyers tumoraux primitifs identiques morphologiquement mais à potentialités évolutives, différentes et irréversibles.

III. — La dernière partie est consacrée à l'expérimentation en cours (et en projet) :

a) Cancérisation du larynx de lapins par badigeonnages au méthyl-cholanthrène sur des animaux répartis en deux groupes : lapins mâles normaux et castrés de façon à comparer les variations éventuelles dans le processus de cancérisation en fonction du facteur hormonal lié au sexe. Avec étude en microscopie optique et en microscopie électronique.

b) Etude de la localisation de la substance chimique cancérigène en microscopie de fluorescence et en autoradiographie : utilisation du benzo-pyrène. Travaux fondés sur une hypothèse de travail où le point d'attaque des différents facteurs cancérigènes se fait sur un système cellulaire réactionnel commun formé d'une triade d'organites spécifiques (A.D.N., A.R.N., protéines spécifiques capables de mutations et en équilibre dynamique.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
DELARUE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

Bibliographie

Albrecht. — Verlaufsformen der Präkanzerosen des Mundes und des Kehlkopfes. (*Archiv. für O.N.K.H.*, 1958, t. 172/4, 321-330.)

Altmann, Ginsberg, Stout. — Carcinoma in situ of the larynx. (*Archives of Otolaryngologie*, 1952, t. 56/2, 121-133.)

Altmann, Basek, Stout. — Papilloma of the larynx with intraepithelial anaplasic changes. (*Archives of Otolaryngology*, 1955, t. 62/5, 478-485.)

Brain. — Papillomata of the larynx. (*Journal of Laryngology and Otology*, 1956, t. 70, 614-620.)

Brunner. — Superficial epidermoid carcinoma of the larynx. (*Arch. of Otolaryngology*, 1950, t. 51/1, 49-64.)

Brux (de), Dupré-Froment. — La métaplasie active indifférenciée immature ; tentative d'interprétation du carcinome « in situ » du col utérin. (*Annales d'Anatomie Pathologique*, 1961, t. 6/3, 347-370.)

— Essai d'histogénèse et de pronostic des dysplasies et du prétendu carcinome intra-épithélial du col utérin. (*La Presse Médicale*, 1960, 68, n° 47, 1753-1756.)

— Le carcinome intra-épithélial du col doit-il être démembré ? (*Gyn. et Obst.*, 1960, t. 59/4, 457-477.)

Cachin. — Les kératoses du larynx. (*Problèmes Actuels d'O.R.L.*, Maloine, 1961.)

Call (Mac), Fischer. — Carcinoma of the larynx. (*Laryngoscope*, 1952, t. 62, 475-485.)

Coujard. — Régulation neuro-végétative de la croissance. (Paris, Vigot, 1958.)

Cracovaner. — Hyperkeratosis of the larynx. (*Arch. of Otolaryngology*, 1959, t. 70/3, 287-291.)

Cullmann, Denis-Papin, Kaufmann. — Eléments de calcul informationnel. (Paris, Albin-Michel, 1960.)

Friedberg, Wallner. — Selected problems in the diagnosis of laryngeal carcinoma. (*Arch. of Otolaryngology*, 1953, t. 58/5, 521-535.)

FRUHLING, PHILIPPE, RENAUD. — Les épithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin : signification et devenir. (*Annales d'Anatomie Pathologique,* 1962, t. 7/4, 487-529.)

GAVRAN (Mac), BAUER, OGURA. — Isolated laryngeal keratosis. (*Laryngoscope,* 1960, t. 70, 932-951.)

GLINOS. — Régulation de la croissance, contrôle cytoplasmique. (*Exposés Actuels de Biologie Cellulaire,* Paris, Masson, 1960.)

GRAFFI, BIELKA. — Problèmes de cancérologie expérimentale. (Paris, Gauthier-Villars, 1963.)

HOLINGER, JOHNSTON, ANISON. — Papilloma of the larynx. (*Ann. of Otol.,* 1950, t. 59, 547-563.)

HOPP. — Development of the epithelium of the larynx. (*Laryngoscope,* 1955, t. 65, 475-499.)

JENNINGS, DARWISCH. — Carcinoma in situ of the larynx. (*J. of Laryngology and Otology,* 1956, t. 70, 666-669.)

KLEINSASSER. — Uber die gut und bösartigen Formen der Kehlkopapillome und deren histologisches und klinisches Bild. (*Archiv. für O.N.K.H.,* 1958, t. 174/1, 44-67.)

— Uber das sogenannte Carcinoma in situ des kehlkopfes. (*Archiv. für O.N.K.H.,* 1959, t. 174/3, 210-240.)

— Uber die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasien im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Carcinoma. (*Archiv. für O.N.K.H.,* 1959, t. 174/4, 290-312.)

LAMY. — Précis de génétique médicale. (Paris, Doin édit., 1952.)

LUPASCO. — L'énergie et la matière vivante. (Paris, Julliard, 1962.)

MASSON. — Tumeurs humaines. (Paris, Maloine édit., 1956.)

MILLER, FISCHER. — Carcinoma in situ of the larynx. (*Annals of Otol.,* 1953, t. 62, 358-364.)

MOELBERT, HILL, BUECHNER. — Etude ultra-microscopique de cancers expérimentaux (hépatome provoqué par la diéthylnitosamine). (*Beitr. zur Allg. Path.,* 1962, t. 126, 218-242.)

MULLER. — Plattenepithelmetaplasie und inneres Kehlkopfcarcinom. (*Archiv. für O.N.K.H.,* 1958, t. 173, 193-199.)

PIQUET, BENOIT, GELAIN. — Un cas de maladie de Bowen du larynx. (*Annales d'Otolaryngologie,* 1956, t. 73, 928-931.)

PIQUET. — Cancer de la corde vocale. (*Monographies d'O.R.L.,* Masson, 1958.)

POLICART, COLLET. — Physiologie du tissu conjonctif. (Paris, Masson édit., 1961.)

PUTNEY. — Borderline malignant lesions of the larynx. (*Archives of Otolaryngology,* 1955, t. 61/4, 381-385.)

PUTNEY, O'KEEFE. — Clinical signifiance of keratosis of the larynx as a premalignant lesion. (*Ann. of Otol.,* 1953, t. 62, 348-357.)

ROBERTIS (DE), NOWINSKI, SAEZE. — General cytology. (Saunders, 1960.)

SLAUGHTER, SOUTHWICK, SMEJKAL. — « Field cancerization » in oral stratified squamous epithelium. (*Cancer,* 1953, t. 6, 963-968.)

VOTAW. — Carcinoma in situ in O.R.L. (*Laryngoscope,* 1952, t. 62, 973-992.)

WALLNER. — Smoker's larynx. (*Laryngoscope,* 1954, t. 64, 259-269.)

WEILAND. — Uber experimentelle Geschwulstterzeugung am Kehlkop des Kaninchens. (*Archiv. für O.N.K.H.,* 1955, t. 167, 382-389.)

Colloque sur la Biochimie du tissu conjonctif. — *Exposés de Biochimie Médicale,* Paris, Masson édit., 1963.

Les facteurs de la croissance cellulaire. — *Exposés Actuels de Biologie Cellulaire,* Paris, Masson édit., 1956.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

CHAPITRE I 12
— *Matériel et méthodes* 12
— *Classification histologique utilisée* 12

CHAPITRE II 14
— *Répartition suivant le sexe* 14
— *Répartition suivant l'âge* 16
— *Conclusions* 20

CHAPITRE III 23
— *Evolution des lésions bénignes* 23
— *Localisation des tumeurs du larynx* 25
— *Discussion* 27
— *Conclusions* 35

CHAPITRE IV 38
— *Eléments de carcinogénèse* 38
— *Lésions précancéreuses* 42
— *Carcinogénèse expérimentale* 43
— *Conclusion* 45

CHAPITRE V 46
— *Expérimentation* 46

Conclusions 53

Bibliographie 55

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^